

09/622487

PCT/JP99/01080

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

05.03.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

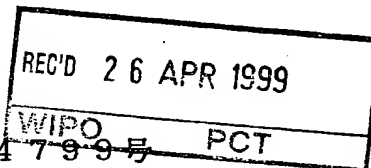
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 3月 6日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第054799号



出願人
Applicant (s):

中外製薬株式会社

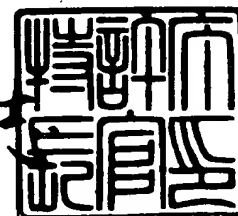
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 4月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3021208

【書類名】	特許願
【整理番号】	972355
【提出日】	平成10年 3月 6日
【あて先】	特許庁長官 荒井 寿光 殿
【国際特許分類】	A61K
【発明の名称】	蛋白非添加製剤
【請求項の数】	8
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目4番8号 中外製薬株式会社 内
【氏名】	住田 秀司
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目4番8号 中外製薬株式会社 内
【氏名】	佐藤 泰
【特許出願人】	
【識別番号】	000003311
【氏名又は名称】	中外製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100089705
【弁理士】	
【氏名又は名称】	社本 一夫
【電話番号】	03-3270-6641
【選任した代理人】	
【識別番号】	100071124
【弁理士】	
【氏名又は名称】	今井 庄亮
【電話番号】	03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠武

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100091638

【弁理士】

【氏名又は名称】 江尻ひろ子

【電話番号】 03-3270-6641

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9705604

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 蛋白非添加製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 顆粒球コロニー刺激因子と、顆粒球コロニー刺激因子 1 重量部に対して 1 重量部以下の少なくとも 1 種の製薬上許容される界面活性剤を含み、pH 7 以下である、安定な顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【請求項 2】 界面活性剤を顆粒球コロニー刺激因子 1 重量部に対して 0.2 ～ 1 重量部の範囲内の量で含む請求項 1 記載の顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【請求項 3】 界面活性剤を顆粒球コロニー刺激因子 1 重量部に対して 0.4 又は 0.8 重量部含む請求項 2 記載の顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【請求項 4】 界面活性剤が非イオン界面活性剤であるソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド；陰イオン界面活性剤であるアルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルスルホコハク酸エステル塩；天然系の界面活性剤であるレシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質、ショ糖脂肪酸エステルからなる群から選択される少なくとも 1 種である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【請求項 5】 界面活性剤がポリソルベート 20 及びポリソルベート 80 からなる群から選択されるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである請求項 4 記載の顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【請求項 6】 pH が 5 ～ 7 である請求項 1 記載の顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【請求項 7】 pH が 6～6.8 である請求項 6 記載の顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【請求項 8】 pH が 6.2～6.8 である請求項 7 記載の顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は顆粒球コロニー刺激因子含有製剤に関し、特に容器壁上への吸着又は会合、重合、酸化等による活性成分の損失、不活性化を防止し、安定化させた顆粒球コロニー刺激因子含有製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

顆粒球コロニー刺激因子（以下において、G-CSF ということもある）は、好中球の前駆細胞に作用し、その増殖ならびに分化成熟を促進する分子量約 2 万の糖タンパク質である。

【0003】

本出願人によって、口腔底癌患者の腫瘍細胞から採取した細胞株を培養することにより高純度のヒト G-CSF が精製されて以来、これを契機に、ヒト G-CSF 遺伝子のクローニングに成功し、現在では遺伝子工学的方法によって動物細胞で組換えヒト G-CSF を大量に生産することが可能になった。また、本願出願人はこの精製した G-CSF の製剤化に成功し、これを感染防御剤として市場に製品を供給している（特許第 2116515 号）。

【0004】

G-CSF は極めて微量で使用され、通常成人一人当たり、0.1～1000 μ g（好ましくは 5～500 μ g）の G-CSF を含有する製剤を 1～7 回/週の割合で投与する。しかしながら、この G-CSF は例えば注射用アンプル、注射器等の器壁に対し吸着性を示す。また、G-CSF は不安定で、外的因子の影響を受けやすく、温度、湿度、酸素、紫外線等に起因して会合、重合あるいは酸化等の物理的、化学的変化を生じ、結果として大きな活性の低下を招く。

【0005】

そこで安定なG-C S F製剤を市場に供給するために種々の処方設計がなされている。例えば、酢酸、乳酸、クエン酸、マレイン酸、リン酸及びその塩又はアルギニン及びその塩から選ばれる緩衝剤を含む製剤（特表平8-505610号）等が提案されている。また、安定化剤としてG-C S F 1重量部に対して1重量部～10,000重量部の界面活性剤を含むG-C S F製剤がある（特開昭63-146826号）。この公開公報には、G-C S F含有溶液製剤において、G-C S Fの損失を防止し、安定化を達成するためには界面活性剤の添加量、特にその下限が臨界的であることが記載されている。

【0006】

【発明が解決すべき課題】

本発明の目的は、製造工程の煩雑さを少なくし、かつ長期の保存にもより安定なG-C S Fの製剤を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために鋭意研究した結果、本発明者らは安定化剤として極めて少量の界面活性剤を添加した場合であっても、安定なG-C S F溶液製剤となしうることを見だし本発明を完成した。

【0008】

すなわち、本発明は、顆粒球コロニー刺激因子と、顆粒球コロニー刺激因子1重量部に対して0.0001～1重量部の少なくとも1種の製薬上許容される界面活性剤を含み、pH7以下である、安定な顆粒球コロニー刺激因子含有製剤を提供する。

【0009】

本明細書中で安定化とは、顆粒球コロニー刺激因子含有溶液製剤を25℃の保存条件下で6ヶ月保存した後の顆粒球コロニー刺激因子残存率が95%以上、あるいは40℃の保存条件下で2週間保存した後の顆粒球コロニー刺激因子残存率が75%以上保たれることを意味する。

【0010】

【発明の実施の態様】

本発明の溶液製剤に使用するG-CSFは高純度に精製されたヒトG-CSFであれば全て使用できる。具体的には、哺乳動物、特にヒトのG-CSFと実質的に同じ生物学的活性を有するものであり、天然由来のもの、および遺伝子組換え法によって得られたものを含む。遺伝子組換え法によって得られるG-CSFには天然のG-CSFとアミノ酸配列が同じであるもの、あるいは該アミノ酸配列の1または複数を欠失、置換、付加したもので前記生物学的活性を有するものを含む。本発明におけるG-CSFは、いかなる方法で製造されたものでもよく、ヒト腫瘍細胞の細胞株を培養し、これから種々の方法で抽出し分離精製したもの、あるいは遺伝子工学的手法により大腸菌、イースト菌、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、C127細胞などに産生せしめ、種々の方法で抽出し分離精製したものが用いられる。最も好ましくはCHO細胞によって遺伝子組換え法を用いて生産されたものである。

【0011】

本発明の安定なG-CSF含有製剤を得るのに使用する界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、例えばソルビタンモノカプリレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート等のソルビタン脂肪酸エステル；グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノミリテート、グリセリンモノステアレート等のグリセリン脂肪酸エステル；デカグリセリルモノステアレート、デカグリセリルジステアレート、デカグリセリルモノリノレート等のポリグリセリン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビットテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビットテトラオレエート等のポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル；ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート等のポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコ

ールジステアレート等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル等のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ポリオキシエチレン水素ヒマシ油）等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；ポリオキシエチレンソルビットミツロウ等のポリオキシエチレンミツロウ誘導体；ポリオキシエチレンラノリン等のポリオキシエチレンラノリン誘導体；ポリオキシエチレンステアリン酸アミド等のポリオキシエチレン脂肪酸アミド等のHLB-6～18を有するもの；陰イオン界面活性剤、例えばセチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム等の炭素原子数10～18のアルキル基を有するアルキル硫酸塩；ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム等の、エチレンオキシドの平均付加モル数が2～4でアルキル基の炭素原子数が10～18であるポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩；ラウリルスルホコハク酸エステルナトリウム等の、アルキル基の炭素原子数が8～18のアルキルスルホコハク酸エステル塩；天然系の界面活性剤、例えばレシチン、グリセロリン脂質；スフィンゴミエリン等のフィンゴリン脂質；炭素原子数12～18の脂肪酸のショ糖脂肪酸エステル等を典型的例として挙げることができる。本発明の溶液製剤には、これらの界面活性剤の1種または2種以上を組み合わせる添加することができる。

【0012】

好ましい界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルであり、特に好ましいのはポリソルベート20、21、40、60、65、80、81、85であり、最も好ましいのはポリソルベート20及び80である。

【0013】

本発明のG-C-S-F含有製剤に添加する界面活性剤の添加量は、一般には顆粒球コロニー刺激因子1重量部に対して0.0001～1重量部であり、好ましく

は顆粒球コロニー刺激因子1重量部に対して0.01~1重量部であり、最も好ましくは顆粒球コロニー刺激因子1重量部に対して0.2~1重量部である。特に好ましいのは、顆粒球コロニー刺激因子1重量部に対して0.4重量部又は0.8重量部の界面活性剤を含む製剤である。

【0014】

本発明のG-CSF含有製剤のpHは7以下であり、好ましくはpHが5~7であり、さらに好ましくはpHが6~6.8であり、最も好ましくはpHが6.2~6.8である。後述するように、40℃-2週間加速試験を行った後のG-CSF残存率はpHが7以下で安定である。この観点からはpHが約7.0以下であることが好ましい。また、40℃-2週間加速試験後にG-CSFの糖鎖分解体の生成比を測定したところ、pHが4以下になると糖鎖分解体の含量が急速に増加することが観察された。従って、この観点からはpHが約5以上であることが好ましい。さらに、注射剤として投与するには人体への刺激が少ない中性に近い方が好ましく、これらを総合すると、pHを6.2~6.8とすることが最も好ましい。

【0015】

本発明のG-CSF含有製剤には、希釈剤、溶解補助剤、等張化剤、賦形剤、pH調整剤、無痛化剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤等を含有してもよい。例えば、等張化剤としては、ポリエチレングリコール；デキストラン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、グルコース、フラクトース、ラクトース、キシロース、マンノース、マルトース、シュクロース、ラフィノースなどの糖類を用いることができる。含硫還元剤としては、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、並びに炭素原子数1~7のチオアルカン酸等のスルフヒドリル基を有するもの等が挙げられる。また、酸化防止剤としては、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、L-アスコルビン酸及びその塩、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナ

トリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピルあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（EDTA）、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等のキレート剤が挙げられる。賦形剤としてグリシン、システイン、スレオニン、シスチン、トリプトファン、メチオニン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニン等のアミノ酸を添加してもよい。さらには、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの有機塩などの溶液製剤に通常添加される成分を含んでいてよい。

【0016】

本発明の安定化されたG-CSF含有製剤は通常非経口投与経路で、例えば注射剤（皮下又は静注）、経皮、経粘膜、経鼻などで投与されるが、経口投与も可能である。

【0017】

本発明のG-CSF含有製剤は、通常密封、滅菌されたプラスチックまたはガラス容器中に収納されている。容器はアンプル、バイアルまたはディスポーザブル注射器のような規定用量の形状で供給することができ、あるいは注射用バックまたは瓶のような大用量の形状で供給することもできる。

【0018】

本発明の溶液製剤中に含まれるG-CSFの量は、治療すべき疾患の種類、疾患の重症度、患者の年齢などに応じて決定できるが、一般には $1 \sim 1000 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは $10 \sim 800 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、さらに好ましくは $50 \sim 500 \mu\text{g}/\text{ml}$ である。

【0019】

本発明の溶液製剤はこれらの成分をリン酸及び／又はクエン酸緩衝液などの溶液製剤の分野で公知の水性緩衝液に溶解することによって調製できる。リン酸緩衝液は、リン酸一水素ナトリウム－リン酸二水素ナトリウム系が好ましく、クエン酸緩衝液としてはクエン酸ナトリウムの緩衝液が好ましい。

【0020】

本発明のG-CSF含有製剤は後述の実施例に示すように、40℃-2週間の加速試験を行った後にも、極めて良好なG-CSF残存率を示す。また、G-CSFは糖鎖末端に1ないし2個のシアル酸をもつが、長期保存中にシアル酸が分解された分解体を生じることがある。本発明のG-CSF含有製剤は、40℃-2週間の加速試験を行った後にも、分解体の生成比を低く保つことが示された。

【0021】

本発明を以下の実施例によってさらに詳しく説明するが、本発明の範囲はこれに限定されない。

【0022】

【実施例】

試験方法

250mgのG-CSF、0.1gのポリソルベート20、30gのD-マンニトールを秤量し、リン酸ナトリウム緩衝液にて、下記の第1表に示す各種pHとなるように調整した後、全量を1Lとした。

【0023】

【表1】

調剤液pH	G-CSF	ポリソルベート 20	マンニトール	リン酸ナトリウム 緩衝剤	全量
4.0	250 mg.	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L
5.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L
5.5	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L
6.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L
6.5	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L
7.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L
7.5	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L
8.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM相当量	1 L

【0024】

各調剤液は無菌的に調製を行い、濾過を行った後、無菌的にバイアルに1ml

ずつ充填、密封し、G-C S F溶液製剤を製造した。

【0025】

このようにして無菌的に調製したG-C S F 250 μ g/ml 含有製剤を、40℃の恒温槽内に2週間静置した。

【0026】

バイアル中のG-C S F含有量を下記の方法1に基づき測定した。また、バイアル中のG-C S F糖鎖分解体含量を下記の方法2に基づき測定した。

【0027】

方法1

C4逆相カラム(4.6mm x 250mm、300オングストローム)を用い、純水、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸を移動相に用いた。逆相系高速液体クロマトグラフィー法によりG-C S F含量を測定した。G-C S Fとして5 μ g相当量を注入し、アセトニトリルのグラジエントによりG-C S Fを溶出させ、215nmの波長で分光学的に検出した。

【0028】

本方法で測定したG-C S F含量を用い、下記の式に基づき、40℃-2週間加速後の残存率(%)を算出した。

【0029】

(40℃-2週間加速後品のG-C S F含量)

残存率(%) = $\frac{\text{加速後品のG-C S F含量}}{\text{未加速品のG-C S F含量}} \times 100$

(未加速品のG-C S F含量)

【0030】

方法2

陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー法により、G-C S F糖鎖分解体(糖鎖末端に存在するシアル酸が全て分解されたもの)、及びG-C S F(未変化体)を検出した。即ち、陰イオン交換カラム(TSKgel DEAE)を用い、2.0mM トリス-HCl緩衝液(pH7.4)を移動相とし、NaClグラジエント(0

-500mM) により溶出させ、215nmの波長で分光学的に検出した。

【0031】

本方法で測定したG-CSF糖鎖分解体とG-CSF未変化体の測定値を用い、下記の式に基づき、40℃-2週間加速後のG-CSF糖鎖分解体生成比(%)を算出した。

【0032】

(G-CSF糖鎖分解体)

$$\text{G-CSF糖鎖分解体生成比(\%)} = \frac{\text{G-CSF糖鎖分解体}}{\text{(G-CSF糖鎖分解体)+(G-CSF未変化体)}} \times 100$$

【0033】

実施例1：各種pHのG-CSF残存率に及ぼす効果

第1表に記載の各種pHで調製した溶液製剤を、40℃-2週間加速試験を行った後のG-CSF残存率を方法1に記載の式により算出した。得られた結果を図1に示す。

【0034】

pHが7以下においてG-CSF残存率は75%以上であった。

【0035】

実施例2：各種pHのG-CSF糖鎖分解体生成に及ぼす効果

第1表に記載の各種pHで調製した溶液製剤を、40℃-2週間加速試験を行った後のG-CSF糖鎖分解体生成比をを方法2に記載の式により算出した。得られた結果を図2に示す。

【0036】

pHが約5~7の範囲では、G-CSF糖鎖分解体の生成比がきわめて低かった。

【0037】

【発明の効果】

本発明のG-SCF含有製剤は、G-CSF1重量部に対して1重量部以下と

いう極めて少量の界面活性剤を含むことにより、製剤中に微量で存在する G-C S F の温度、湿度、酸素、紫外線等の外的因子に基づく会合、重合、あるいは酸化もしくは容器壁への吸着の結果として生じる、有効成分の損失、活性の低下等に関する問題点を効果的に解決することができる。従って、本発明は製造工程における煩雑さ、コストを少なくし、また長期保存にも安定な溶液製剤を提供するものである。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

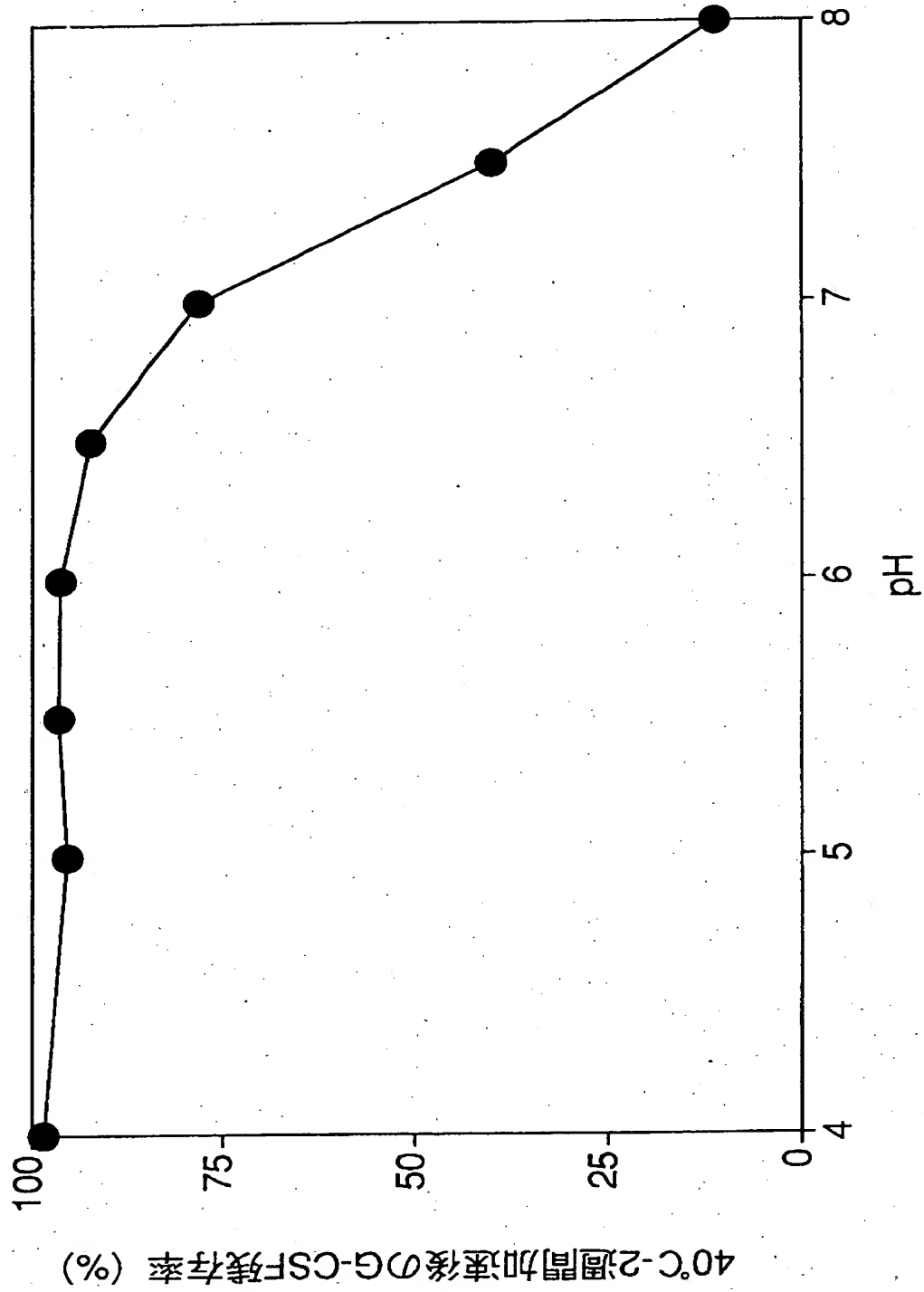
40℃-2週間加速試験を行った後の、pHとG-C S F残存率の関係を示すグラフである。

【図 2】

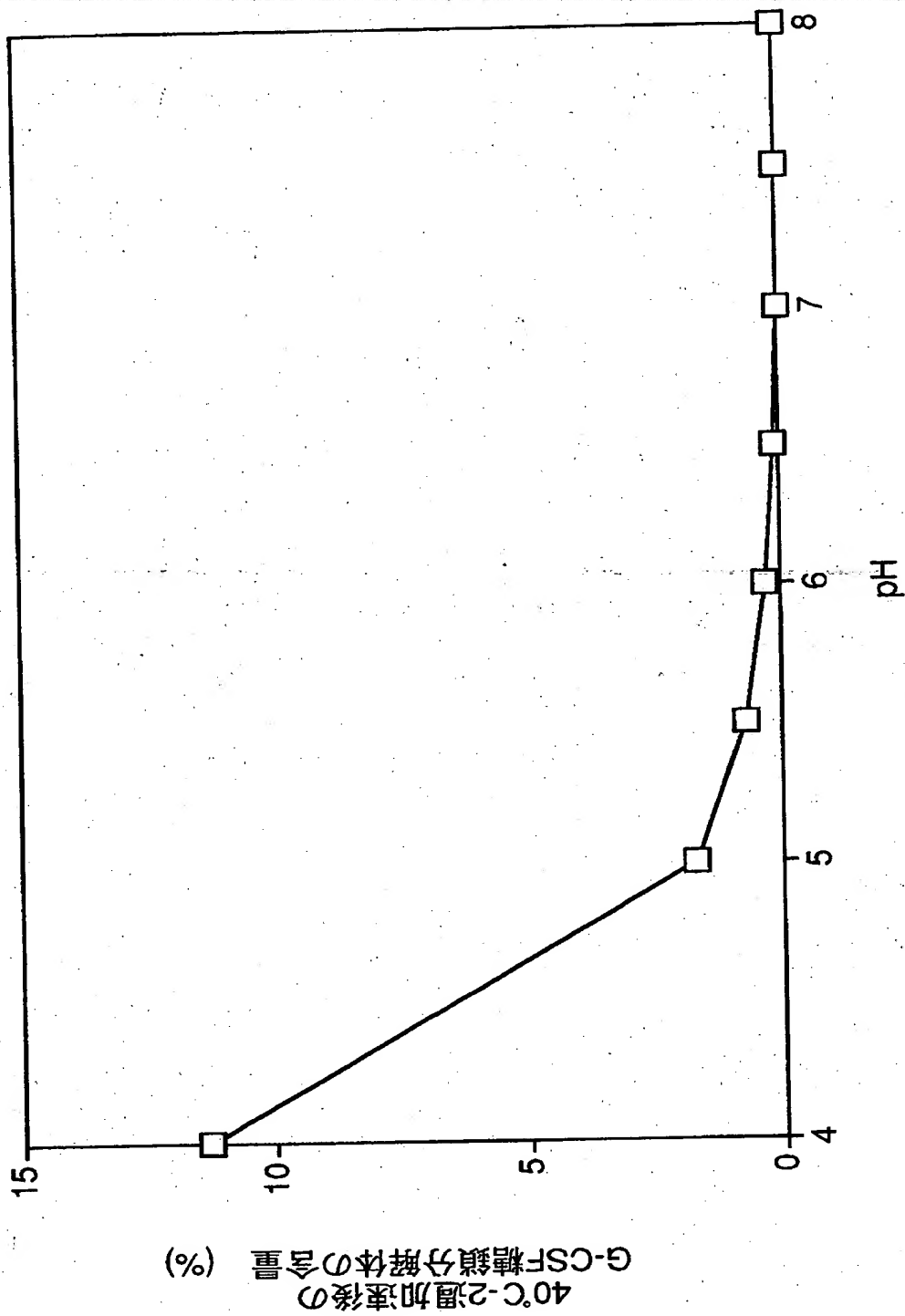
40℃-2週間加速試験を行った後の、pHとG-C S F糖鎖分解体生成比との関係を示すグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 製造工程の煩雑さを少なくし、かつ長期の保存にもより安定なG-C S Fの製剤を提供する。

【解決手段】 顆粒球コロニー刺激因子と、顆粒球コロニー刺激因子1重量部に
対して1重量部以下の少なくとも1種以上の製薬上許容される界面活性剤を含み
、pH7以下である、

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】
【識別番号】 000003311
【住所又は居所】 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号
【氏名又は名称】 中外製薬株式会社
【代理人】 申請人
【識別番号】 100089705
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビ
ル 206 区 湯浅法律特許事務所
【氏名又は名称】 社本 一夫
【選任した代理人】
【識別番号】 100071124
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビ
ル 206 区 湯浅法律特許事務所
【氏名又は名称】 今井 庄亮
【選任した代理人】
【識別番号】 100076691
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビ
ル 206 区湯浅法律特許事務所
【氏名又は名称】 増井 忠式
【選任した代理人】
【識別番号】 100075236
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビ
ル 206 区 湯浅法律特許事務所
【氏名又は名称】 栗田 忠彦
【選任した代理人】
【識別番号】 100075270
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号 新大手町ビ
ル 206 区 湯浅法律特許事務所
【氏名又は名称】 小林 泰
【選任した代理人】
【識別番号】 100091638
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビ
ル 206 区 湯浅法律特許事務所
【氏名又は名称】 江尻 ひろ子

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003311]

1. 変更年月日	1990年 9月 5日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都北区浮間5丁目5番1号
氏 名	中外製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)